

(Chemisches Laboratorium der Kgl. Thierärztl. Hochschule in Hannover.)

4.

Zur Kenntniss der Schwefelsäure-Bildung im Organismus.

Von

William J. Smith.



Bonn, 1894.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 55.

Verlag von Emil Strauss.




ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGL
-1 JAN

(Chemisches Laboratorium des Königl. Thierärztl. Hochschule in Hannover.)

Zur Kenntniss der Schwefelsäure-Bildung im Organismus.

Von

William J. Smith.

Die Aetherschwefelsäuren ($ROSO_2OH$) sind die einzigen bekannten organischen Verbindungen im Körper, welche Schwefelsäure enthalten, oder von welchen dieselbe abgespalten werden kann. Sie haben ein Atom mehr Sauerstoff als die entsprechenden Sulfosäuren (RSO_2OH), werden aber nicht durch die Oxydation letzterer, sondern aus präformirter Schwefelsäure durch Austausch eines Atoms Wasserstoff gegen ein organisches Radical gebildet. Daher kommt es vielleicht, dass bei der Bildung aus zersetzendem Eiweiss der Schwefelsäure des Harns — sowohl der präformirten wie der gepaarten — eine Abspaltung des Schwefels vom Kohlenstoff, mit dem er verbunden war, vor der völligen Oxydation, stattfindet.

Bei einigen schwefelhaltigen organischen Substanzen ist die Verbindung des Kohlenstoffs mit dem Schwefel eine so feste, dass die chemischen Kräfte im Thierkörper nicht fähig sind dieselbe zu lösen; solche Substanzen werden also nicht Schwefelsäure im Harn ergeben. Aethylmercaptol des Acetons $\left(\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>C<\!\begin{matrix}SC_2H_5\\SC_2H_5\end{matrix}\right)$ und Thiophen, $\left(\begin{matrix}CH-CH\\ \Vert \quad\ \Vert\\ CH \quad CH\\ \diagdown\ \diagup\\ S\end{matrix}\right)$, letzteres von Heffter[2]) und das erstere von mir[2]) Hunden eingegeben, haben keine Zunahme der Schwefelsäure im Harn verursacht. Diese Verbindungen, obwohl

---

1) Virchow's Archiv Bd. 39. S. 420.

2) Zeitschr. f. Phys. Chemie Bd. 17. S. 459.

in den meisten Beziehungen höchst verschieden, haben doch Aehnlichkeit insofern, dass sie 2-werthigen Schwefel enthalten, wovon jede Affinität durch Kohlenstoff gesättigt ist, und es schien daher wünschenswerth zu bestimmen, ob dasselbe Resultat mit anderen auf gleiche Weise verbundenen Schwefel enthaltenden Substanzen zu erreichen wäre.

Zu diesem Zwecke wurde, am 23. Juni und nochmals am folgenden Tage, Aethylsulfid (1 gr) einer Hündin eingegeben. Das Thier, welches in Beziehung auf die Stickstoff-Ausscheidung im Gleichgewicht war, wurde täglich katheterisirt und gleich darauf mit 190 gr in 500 gr Wasser getränktem Kuchen gefüttert. Der Gesammtschwefel, die Schwefelsäure und der Stickstoff des Harns wurden täglich bestimmt, letzterer durch die Arnold'sche Modification von Kjeldahl's Methode.

Wie sich aus Folgendem ergiebt, so verhält sich Aethylsulfid gleich den schon erwähnten Substanzen, indem beim Durchgang durch den Körper des Hundes sein Schwefel nicht zu Schwefelsäure oxydirt wird.

Eine Hündin, ungefähr $7^1/_2$ Kilo schwer. Katheterisirt täglich 12,30 Nachm., und gleich darauf mit 190 gr Kuchen und 500 gr Wasser gefüttert. Erhielt 1 gr Aethylsulfid in Kapseln am 23. Juli und am 24. Juli 5,30 Nachm. (2 gr Aethylsulfid = 0,7111 gr Schwefel.)

Datum 1893	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Spec. Gew.[1]	— Vor — Stickstoff-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammt-Schwefel-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefel-Ausscheidung in Form von Schwefelsäure, in 24 Stunden[2] gr
Juni 20	352	1010	3,4212	0,1420	0,0970
„ 21	351	1010	3,6225	0,1760	0,1130
„ 22	346	1010	3,6400	0,1840	0,1030
„ 23	348	1111	3,3512	0,2180	0,1100
Summa	1397		14,0349	0,7200	0,4230
pro Tag i. Mittel	349		3,5087	0,1800	0,1057

1) Das spec. Gewicht ist das des Harns mit destillirtem Wasser bis zu einem constanten Volum (500 ccm) verdünnt.

2) Sulfat plus Aetherschwefelsäure.

Datum 1893	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Spec. Gew.[1]	— Nach — Stickstoff-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammt-Schwefel-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefel-Ausscheidung in Form von Schwefelsäure, in 24 Stunden[2] gr
Juni 24	392	1011	3,7537	0,2300	0,1190
„ 25 } [3]	342	1011	3,6662	0,2120	0,1090
„ 26 } [3]	342	1011	3,6662	0,2120	0,1090
„ 27	384	1010	3,8237	0,2140	0,1050
Summa	1460		14,9098	0,8680	0,4420
pro Tag i. Mittel	365		3,7274	0,2170	0,1105
Juni 28	355	1011	3,8325	0,2360	0,1190
„ 29	344	1011	3,6312	0,2240	0,1130
„ 30	338	1012	3,3862	0,2300	0,1080
Juli 1	332	1011	3,6750	0,2120	0,1080
Summa	1369		14,5249	0,9020	0,4480
pro Tag i. Mittel	342		3,6312	0,2255	0,1120

In 4 Tagen.

		Gesammtschwefel	Schwefel in Form von Schwefelsäure	Stickstoff
Juni 24. 25. 26. 27.	Nach	0,8680	0,4420	14,9098
Juni 20. 21. 22. 23.	Vor	6,7200	0,4230	14,0349
		Zunahme 0,1480	Zunahme 0,0190	Zunahme 0,8747
Juni 28. 29. 30. Juli 1.	Nach	0.9020	0,4480	14,0349
Juni 20. 21. 22. 23.	Vor	0,7200	0,4230	14,5249
		Zunahme 0,1820	Zunahme 0,0250	Abnahme 0,0900

Obwohl nach Einnehmen des Aethylsulfids eine kleine Zunahme in der Schwefelsäure-Menge stattgefunden hat, ist diese Zunahme nicht grösser als durch die etwas vermehrte Eiweiss-Zersetzung, durch eine entsprechende Erhöhung der Stickstoffmenge angezeigt, erklärt werden kann; und es ist sicher, dass bei Weitem der grösste Theil des Schwefels des Aethylsulfids in

1) S. Anm. 1 auf vor. Seite. — 2) S. Anm. 2 auf vor. Seite.

3) Harn von 2 Tagen zusammengenommen.

irgend einer anderen Form als Schwefelsäure ausgeschieden wird. Diesen Schwefel konnte ich nicht isoliren.

Da 2 gr Aethylsulfid 0,71 gr Schwefel enthalten, und da während der acht Tage nach der ersten Dosis nur 0,33 gr über die Normal-Schwefelmenge im Harn überging, so folgt es, dass wenn das ganze Aethylsulfid absorbirt worden ist, entweder ein Theil davon in flüchtiger Form eliminirt sein muss, oder die Ausscheidung hätte nicht in acht Tagen, bis zu welcher Zeit das Thier frisch und munter blieb, geschehen können. Der Harn ist während einer noch längeren Zeit untersucht worden, aber, da die Hündin nachher krank wurde und ihr Futter nicht auffrass, so sind die Resultate der Untersuchung nach dieser Periode ohne Werth für die jetzige Frage.

Obwohl Aethylsulfid, Aethylmercaptol des Acetons und Thiophen die Constitution $\rangle C-S-C\langle$ besitzen, und alle drei durch den Körper gehen, ohne dass ein Theil des Schwefels zu Schwefelsäure oxydirt wird, schützt doch diese Constitution nicht alle Verbindungen, die sie besitzen, dagegen, dass ihr Schwefel im Organismus zu Schwefelsäure oxydirt, denn ich fand, dass Carbaminthiosäureäthylester $\left(\begin{matrix} NH_2 \\ O \end{matrix} \rangle C-S-C \begin{matrix} CH_3 \\ H \\ H \end{matrix}\right)$[1] eine Vermehrung der Schwefelsäure im Harn hervorbrachte. Wie unten bewiesen wird, ist das gleiche bei Carbaminthioglycolsäure $\left(\begin{matrix} NH_2 \\ O \end{matrix} \rangle C-S-C \begin{matrix} COOH \\ H \\ H \end{matrix}\right)$ wahr.

Am 13. und wieder am 15. Juni wurde der Hündin, welche zu vorigem Versuche gebraucht worden war, bei gleicher Fütterung, 1 gr des Kalisalzes verabreicht. Jedes Mal wurde zwei Stunden nach dem Einnehmen das schwedische Papier, in welchem die Dosis eingegeben worden war, ausgebrochen, und eine Stunde später wollte das Thier nicht fressen; jedoch schien es sonst frisch und munter, und später am Tage frass es das Futter auf. Folgende Zusammenstellung zeigt, dass eine erhebliche Portion des Schwefels zu Schwefelsäure oxydirt wurde.

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 53. S. 181.

Dieselbe Hündin. Katheterisirt täglich um 12,30 Nachm. Tägliches Futter: 90 gr Kuchen und 500 gr Wasser. Erhielt 1 gr carbaminthioglycolsaures Kalium in schwedisch. Papier, am 13. und 15. Juni, 9,30 Vorm. (2 gr carbaminthyoglycolsaures Kalium = 0,3699 gr Schwefel und 0,1618 gr Stickstoff.)

Datum 1893	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Spec. Gew. [1])	— Vor — Stickstoff-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammt-Schwefel-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefel-Ausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden [2]) gr
Juni 9	342	1010	3,6050	0,1440	0,0950
„ 10	324	1010	3,4125	0,1360	0,0920
„ 11 } [3])	344	1011	3,4125	0,1460	0,0970
„ 12 }	344	1011	3,4125	0,1460	0,0970
Summa	1354		13,8425	0,5720	0,3810
pro Tag i. Mittel	338		3,4606	0,1430	0,0952
			— Nach —		
Juni 13	390	1012	3,5787	0,2040	0,1420
„ 14	274	1009	3,3250	0,1800	0,1250
„ 15	273	1011	3,7800	0,2260	0,1470
„ 16	322	1010	3,6312	0,2160	0,1510
Summa	1259		14,3149	0,8260	0,5650
pro Tag i. Mittel	314		3,5787	0,2065	0,1412
Juni 17	354	1010	3,6400	0,1640	0,1020
„ 18 } [3])	360	1010	3,5525	0,1600	0,1070
„ 19 }	360	1010	3,5525	0,1600	0,1070
„ 20	352	1010	3,4212	0,1420	0,0970
Summa	1426		14,1662	0,6260	0,4130
pro Tag i. Mittel	356		3,5415	0,1565	0,1032

In 4 Tagen.

		Gesammtschwefel gr	Schwefel in Form von Schwefelsäure gr	Stickstoff gr
Juni 13. 14. 15. 16	Nach	0,8260	0,5650	14,3149
Juni 9. 10. 11. 12	Vor	0,5720	0,3810	13,8425
		Zunahme 0,2540	Zunahme 0,1840	Zunahme 0,4724
Juni 17. 18. 19. 20	Nach	0,6260	0,4130	14,1662
Juni 9. 10. 11. 12	Vor	0,5720	0,3810	13,8425
		Zunahme 0,0540	Zunahme 0,0320	Zunahme 0,3237

1) Das spec. Gewicht ist das des Harns mit destillirtem Wasser bis zu einem constanten Volum (500 ccm) verdünnt. 2) Sulfat plus Aetherschwefelsäure. 3) Harn von zwei Tagen zusammengenommen.

Carbaminthioglycolsäure bei Spaltung unter Wasser-Aufnahme liefert entweder Carbaminthiosäure und Glycolsäure, oder Carbaminsäure und Thioglycolsäure, je nachdem die Spaltung bei $\begin{matrix} a \\ | \\ a \end{matrix}$ oder bei $\begin{matrix} b \\ | \\ b \end{matrix}$ stattfindet. $\left.\begin{matrix} NH_2 \\ O \end{matrix}\right\rangle C-\overset{b\ a}{\underset{b\ a}{|S|}}-C\left\langle\begin{matrix} COOH \\ H \\ H \end{matrix}\right.$ Ausserhalb des Körpers bildet sich gewöhnlich Thioglycolsäure, welche, wenn man sie verabreicht, eine Vermehrung der Schwefelsäure im Harn verursacht[1]). Da zwei Stunden nach Einnehmen der Carbarminthioglycolsäure Erbrechen stattfand und da Thioglycolsäure[2]) in den Magen gebracht gleichfalls Erbrechen hervorruft, so scheint es wahrscheinlich, dass in diesem Falle eine Zersetzung im Magen hervorging und zwar so, dass Thioglycolsäure gebildet worden ist. Unter diesen Umständen war es nöthig festzustellen, ob Carbaminthioglycolsäure, subcutan injicirt, auch zur Bildung von Schwefelsäure oxydiren würde.

Um dieses zu ermitteln, wurde am 28. und nochmals am 30. October, 1 gr des Kalisalzes in Wasser aufgelöst unter die Haut derselben Hündin injicirt. Die Injection brachte keine Symptome hervor; das Thier frass gleich darauf und ein Erbrechen fand weder jetzt noch später statt. Die Schwefel-Ausscheidung war gerade so, als wenn dieselbe Substanz in den Magen eingeführt wurde: d. h. 72,4% wurde als Schwefelsäure eliminirt, während das Uebrige in irgend einer Form, die ich nicht bestimmen konnte, durchging und mein Versuch dasselbe zu isoliren blieb ohne Erfolg. Die Thatsache, dass weniger Schwefel sich im Harn nach Einspritzung der Substanz unter die Haut berechnen liess, als wenn dieselbe eingegeben war, wäre dadurch erklärlich, dass ein Theil davon bei der Injection verloren ging.

---

1) Zeitschrift f. Phys. Chemie Bd. 17. S. 459.
2) Ibid.

Dieselbe Hündin, gleich nach dem Katheterisiren, mit 180 gr Kuchen und 500 gr Wasser gefüttert, 12,30 Nachm. 1 gr carbaminthioglycolsaures Kalium, in Wasser gelöst, subcutan injicirt am 28. und am 30. October, 12,45 Nachm.

Datum 1893	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Spec. Gew.[1]	— Vor — Stickstoff-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammt-Schwefel-Ausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefel-Ausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden[2] gr
October 25	388	1012	3,7625	0,1640	0,1220
„ 26	357	1011	3,7975	0,1780	0,1230
„ 27	408	1012	3,8937	0,1760	0,1250
„ 28	402	1013	4,0740	0,1860	0,1400
Summa	1555		15,5277	0,7040	0,5100
pro Tag i. Mittel	388		3,8819	0,1760	0,1275
			— Nach —		
October 29	398	1012	3,8675	0,2540	0,1860
„ 30	370	1012	3,5000	0,1620	0,1170
„ 31	373	1013	3,8325	0,2860	0,2080
November 1	395	1012	3,9287	0,1800	0,1280
Summa	1536		15,1287	0,8820	0,6390
pro Tag i. Mittel	384		3,7821	0,2205	0,1597
November 2	382	1012	3,9410	0,1820	0,1330
„ 3	402	1012	3,9200	0,1860	0,1300
„ 4	402	1012	4,0862	0,1740	0,1280
„ 5	404	1012	3,9375	0,1700	0,1280
Summa	1590		15,8847	0,7120	0,5190
pro Tag i. Mittel	397		3,9713	0,1780	0,1297

In 4 Tagen.

		Gesammtschwefel gr	Schwefel in Form von Schwefelsäure gr	Stickstoff gr
Oct. 29. 30. 31. Nov. 1	Nach	0,8820	0,6390	15,1287
Oct. 25. 26. 27. 28	Vor	0,7040	0,5100	15,5277
		Zunahme 0,1780	Zunahme 0,1290	Abnahme 0,3990
Nov. 2. 3. 4. 5	Nach	0,7120	0,5190	15,8847
Oct. 25. 26. 27. 28	Vor	0,7040	0,5100	15,5277
		Zunahme 0,0080	Zunahme 0,0090	Zunahme 0,3570

1) Das spec. Gewicht ist das des Harns mit destillirtem Wasser bis zu 500 ccm verdünnt. 2) Sulfat plus Aetherschwefelsäure.

Wie Carbaminthioglycolsäure Thioglycolsäure oder Carbaminthiosäure ergiebt, je nachdem bei der Spaltung der Schwefel mit dem Glycolsäure- oder mit dem Carbaminsäure-Reste in Verbindung bleibt, so wird auch Aethylmercaptan oder Carbaminthiosäure aus Carbaminthiosäureäthylester gebildet werden, je nach der Richtung wie die Spaltung erfolgt. Aethyl-Mercaptan, Carbaminthiosäure und Thioglycolsäure enthalten alle eine (SH-)Gruppe. Anderseits ist höchst unwahrscheinlich, dass irgend eine diese Gruppe enthaltende Substanz unter den Zersetzungs-Producten im Körper von Thiophen Aethyl-Sulfid oder Aethyl-Mercaptol des Acetons sei — aus dem Harn eines Hundes, welcher Letzgenanntes eingenommen hatte, erhielt ich eine kleine Quantität Sulfonal — und es unterliegt keinem Zweifel, dass Carbaminthioglycolsäure und Carbaminthiosäureäthylester beim Durchgang durch den Körper Schwefelsäure bilden, während Thiophen, Aethyl-Sulfid und Aethyl-Mercaptol des Acetons dieses nicht thun, weil bei Zersetzung beider ersteren der Schwefel die (SH-)Bindungs-Form annimmt und bei letzteren nicht. Diese Versuche bestätigen also die Meinung, die von mir in einer früheren Mittheilung[1]) ausgesprochen worden ist über die Wichtigkeit der (SH-)Gruppe bei der Schwefelsäure-Bildung im Organismus, und deuten $\rangle$C-SH als die Constitution des Eiweiss-Umwandlungsproducts, aus welchem aller Wahrscheinlichkeit nach diese Säure im Körper entsteht. Die Resultate stimmen auch mit dem überein, welches schon vor langer Zeit von Baumann[2]) über die Mercaptursäuren-Bildung im Organismus festgestellt worden ist.

Bis zu welchem Grade die Schwefelsäure-Bildung durch das mit der (SH-)Gruppe verbundene Radical beeinflusst wird, wird später in Betracht kommen.

Herrn Professor Arnold spreche ich wegen seines höchst freundlichen Entgegenkommens meinen besten Dank aus.

Gleichzeitig mache ich darauf aufmerksam, dass die in meiner Abhandlung dieses Archiv 1883 Bd. 53 S. 481 angeführten Stickstoffmengen zweimal so gross angenommen werden müssen, da eine von dem Assistenten angefertigte und als $^{1}/_{2}$ Normal bezeichnete Salzsäure sich nachträglich als $^{1}/_{1}$ Normal erwies. Meine l. c. angeführten Ergebnisse werden jedoch hierdurch in ihren relativen Verhältnissen nicht verändert.

1) Ibid. 2) Zeitschrift f. Phys. Chemie Bd. 3. S. 309.





